



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑩ DE 195 36 504 A 1

⑳ Aktenzeichen: 195 36 504.6
㉒ Anmeldetag: 29. 9. 95
㉔ Offenlegungstag: 3. 4. 97

⑤1 Int. Cl.⁶:
C 07 C 19/08
C 07 C 17/266
A 61 K 47/06
A 61 F 2/14
A 61 F 9/00
A 61 F 9/007
C 10 M 131/04
C 10 M 105/52
C 10 L 1/20
// C10N 40:25,40:04,
40:08

DE 195 36 504 A 1

㉑ Anmelder:
Meinert, H., Prof. Dr., 89231 Neu-Ulm, DE

㉔ Vertreter:
PFENNING MEINIG & PARTNER, 80336 München

㉒ Erfinder:
gleich Anmelder

- ⑤4 Fluorierte Alkane und ihre Verwendung
- ⑤7 Fluoriertes n-Alkan mit einer Verbindung der allgemeinen
Formel
 $\text{F}(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{H}$ oder
 $\text{F}(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m(\text{CF}_2)_n\text{F}$
mit $n = 1-20$
 $m = 3-20$

DE 195 36 504 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft fluoriiert n-Alkane der Typen

- 5 $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ oder
 $F(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_nF$
 mit $n = 1-20$, $m = 3-20$.

10 Ferner betrifft die Erfindung die Verwendung dieser fluoriierten, auch semifluorierten Alkane genannten n-Alkane in Medizin, Pharmazie, Biologie und Technik.

Diese semifluorierten Alkane, kurz auch als Diblock-Verbindungen $R_F R_H$ und Triblock-Verbindungen $R_F R_H R_F$, oder auch als modifizierte Perfluorcarbone bezeichnet, können als medizinische Hilfsmittel, Arzneimittel für die Augenheilkunde, als Glaskörpersubstitut, als Dermatikum zur Unterstützung des Sauerstofftransportes in der Haut, zur Instillations- bzw. Flüssigbeatmung bei chirurgischen Eingriffen bzw. im medizinischen
 15 Notfall, zur erleichterten Respiration von Tauchern und als reibungsmindernde Additive für Schmieröle und Wachse verwendet werden.

Diese patentwürdig vorgeschlagenen Verbindungs-Typen sind analog den Perfluorcarbonen (Verbindungen, die nur aus Kohlenstoff-Fluor-Bindungen bestehen) chemisch, physikalisch und physiologisch inert und somit untoxisch.

20 Gegenüber den Perfluorcarbonen sind die fluoriierten Diblock- oder Triblock-Alkane völlig anders aufgebaut. Sie bestehen aus geschlossenen Kohlenwasserstoff-Alkan-Gruppen, $-(CH_2)_m-$ bzw. $-(CH_2)_mH$, die direkt an Perfluoralkyl-Gruppen, $-(DF_2)_n-$ bzw. $-(CF_2)_nF$ gebunden sind. Bei diesen Verbindungs-Typen kann eine HF-Abspaltung unter Ausbildung fluorolefinischer Doppelbindungen nicht stattfinden. Im Gegenteil, die geschlossene Kohlenwasserstoff-Alkan-Gruppierung wirkt noch bindungsverstärkend auf die ohnehin sehr festen
 25 C-F-Bindungen im Perfluoralkyl-Teil der jeweiligen Verbindung.

Die semifluorierten Diblock- oder Triblock-n-Alkane sind farblose Flüssigkeiten oder Festkörper. Sie werden nicht von starken Säuren oder Laugen oder Oxidationsmitteln oder Nukleophilen angegriffen, ebensowenig findet ein metabolischer oder katabolischer Angriff statt.

Auch physikalisch verhalten sich die semifluorierten n-Alkane wie modifizierte Perfluorcarbone, wobei mit
 30 zunehmender Molekülmasse die Siedepunkte und Schmelzpunkte ansteigen (s. Tab. 1, 2). Sie besitzen ähnlich den reinen Perfluorcarbonen eine hohe Löslichkeit für Gase, u. a. für O_2 und CO_2 (ca. 40–50 bzw. 130–150 vol.%).

Analog den Perfluorcarbonen und den Kohlenwasserstoffen sind die semifluorierten n-Alkane in Wasser kaum bis nicht löslich.

35 Jedoch lassen sie sich mittels wirksamer nichtionischer Tenside (Fluortenside, Verbindungen mit fluorophilem Kopf und hydrophilem Schwanz, Ethylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymere, Pluronic® oder Phospholipide, wie Eilezithin oder Sojalezithin, u. a.) oder ionischer Tenside unter Zuhilfenahme von physikalischen Emulgierungsverfahren (Ultraschall- bzw. Gaulin-Homogenisatoren) in teilchenstabile Emulsionen mit Partikelgrößen von ca. 100–300 analog [1] überführen.

40 Zum Unterschied zu den Perfluorcarbonen sind die semifluorierten Alkane, abhängig vom jeweiligen R_F- bzw. R_H -Anteil, sowohl in Perfluorcarbon und Derivaten von Perfluorcarbonen (höhermolekulare perfluorierte Ether, Hostinert®, Fomblin® u. a.) [1-4] als auch in Kohlenwasserstoffen und deren Derivaten und dabei Verbindungen mit höheren Alkylgruppen-Anteilen (z. B. flüssige Paraffine, Silikonöle, Fettsäure-Ester u. a.) löslich. Dabei steigt mit steigendem R_F -Anteil die Löslichkeit in den Fluorcarbon-Systemen, während mit steigendem
 45 R_H -Anteil die Löslichkeit in den Kohlenwasserstoff-Systemen zunimmt, und umgekehrt.

In Lösungen von semifluorierten Alkanen in Kohlenwasserstoffen können lamellare Doppelschichten vorliegen, wobei unter bestimmten Voraussetzungen, z. B. in Abhängigkeit vom Konzentrationsverhältnis oder beim Abkühlen, die zuvor homogenen, optisch klaren Lösungen in opake Öle übergehen. Beim nachträglichen Erwärmen werden wieder die homogenen Lösungen erhalten. Die Gelbildung beruht darauf, daß die Lösungs-
 50 mittel-Kohlenwasserstoffe von den Diblock-Doppelschichten der $R_F R_H$ s aufgenommen werden [3,4].

Im Gegensatz zu den Perfluorcarbonen (Dichten 1,8–2,0 g/cm³) liegen die Dichten der semifluorierten Alkane mit Werten zwischen 1,1 bis 1,3 g/cm³ wesentlich niedriger, dadurch bedingt, daß diese Moleküle einen hohen Anteil an Kohlenwasserstoff-Gruppierungen, $-(CH_2)_m-$, enthalten.

55 Andererseits besitzen die vorgeschlagenen Verbindungen die vorzüglichen Eigenschaften der Perfluorcarbone hinsichtlich ihrer Grenzflächenspannung gegen Wasser ($R_F R_H$ 50–58 mN/m bei 20°C) und der außerordentlich niedrigen Oberflächenspannung ($R_F R_H$ 15–22 mN/m bei 20°C), dadurch bedingt, daß am Molekülende R_F -Gruppen gebunden sind.

Wenn in Lösungen der zuvor genannten Kohlenwasserstoffe und deren Derivaten mit semifluorierten Diblock- oder Triblock-Alkanen aufgrund von relativ hohen Dichteunterschieden (dann gegeben, wenn semifluorierte Alkane mit hohem Perfluoralkylanteil verwendet werden) bei längerem Stehen eine Entmischung eintritt, läßt sich durch einfaches Schütteln die homogene, optisch klare Lösung wieder herstellen.

Die semifluorierten Diblock- oder Triblock-Alkane werden durch Umsetzung von Perfluoralkyliodiden mit Alkenen oder α,ω -Dienen, nach in-Eliminierung und abschließender Hydrierung mittels H_2 /Raney-Nickel im Hochdruckverfahren [5] oder durch Hydrierung mittels Platin-Kontakt [6] oder mittels Tributylzinnhydrid [4]
 65 gewonnen (s. Anhang: Beispiele für Synthesen semifluorierter Diblock- und Triblockalkane).

Die dabei erhaltenen Produkte für die vorgeschlagenen Einsatzgebiete können in bevorzugter Weise noch hochgereinigt werden. Dazu werden die semifluorierten Alkane analog [7] zunächst mit saurer Permanganatlösung behandelt, danach werden sie mit einem Gemisch von starker wäßriger Kalilauge (4–8 n), CaO bzw. BaO,

und einem nukleophilen Agens (sekundäres Amin und einwertiger Alkohol) bei 150–180°C ca. 72 Stunden lang autoklaviert. Das autoklavierte Produkt wird abschließend mittels Scheidetrichter von der wäßrigen alkalischen Phase, die gegebenenfalls noch Alkohol enthält, und der Aminphase abgetrennt, mehrmals nacheinander mit verdünnter Mineralsäure NaH–CO₃-Lösung, destilliertem Wasser, wasserfreiem Na₂SO₄ und wasserfreiem CaCl₂ behandelt und zum Schluß über eine leistungsfähige Kolonne fraktioniert destilliert.

Die so behandelten semifluorierten Alkane sind gemäß IR–, ¹H-NMR, ¹⁹F–NMR-, GC-/MS-Spektroskopie frei von CHF-haltigen Gruppierungen, die unter intramolekulare HF-Eliminierung zur Bildung toxischer olefinischer Nebenprodukte führen könnten.

Als quantitatives Verfahren zur Bestimmung von restlichen CHF-Bindungen, also Gruppierungen, die an dem betreffenden Kohlenstoffatom gleichzeitig Wasserstoff und Fluor gebunden enthalten, eignet sich nach [7] die Bestimmung von ionisierbarem Fluorid bei der Reaktion des Probenmaterials mit Hexamethylen-diamin in Nonan bzw. Dekan bei +120°C, wobei eventuell freigesetztes Fluorid mittels einer ionensensitiven Elektrode erfaßt wird. Nach dem Reinigungsverfahren waren demzufolge keine Fluoridionen mehr nachweisbar (Erfassungsgrenze für die Fluoridkonzentration $\geq 10^{-5}$ mol · l⁻¹).

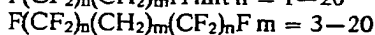
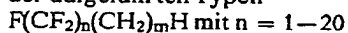
Die hochgereinigten semifluorierten Alkane zeigen keine Proliferationshemmung bezüglich DNS- und Proteinsynthese an HeLa- oder Molt4-HEP2-Zellkulturen. Damit sind die erfindungsgemäß genannten semifluorierten Alkane für medizinische, pharmazeutische und biologische Zwecke direkt einsetzbar.

Die semifluorierten n-Alkane gemäß der Erfindung können vielseitige Verwendung finden, nämlich die Verwendung semifluorierter Alkane als medizinische Hilfsmittel, als Arzneimittel für die Augenheilkunde, als Glaskörpersubstitut, als Dermatikum, zur Intubations-Flüssigbeatmung und als reibungsmindernde Additive für Schmieröle und Wachse.

Es ist bekannt, daß sich flüssige Perfluorcarbone aufgrund ihrer hohen Dichte und geringen Ober- und Grenzflächenspannung als Behandlungsflüssigkeit zur Wiederanlegung (Entfaltung) abgelöster Netzhaut an die Aderhaut des Auges eignen [8, 9]. Allerdings eignen sich Perfluorcarbone aufgrund ihrer hohen Dichte und des damit gegebenen hohen Druckes auf die Koroidschicht nicht zur Dauertamponade.

Es ist weiterhin bekannt, daß durch die Verwendung modifizierter Perfluorcarbone der nachteilige Effekt der zu hohen Dichte gegenüber reinen Perfluorcarbonen umgangen werden kann [10], allerdings werden hierbei nur Diblock- und Triblock-Verbindungen mit R_F = CF₃ und C₂F₅ und R_H = CH₃(CH₂)_n mit n = 2–10 verwendet.

Eine Erweiterung der Verwendbarkeit haben die erfindungsgemäßen Diblock- und Triblock-Verbindungen der aufgeführten Typen



deshalb, weil mit der Verlängerung sowohl des R_F- als auch des R_H-Anteils im Molekül die Löslichkeiten in Perfluorcarbon- sowie in Kohlenwasserstoff-Systemen signifikant erweitert werden. Die flüssigen Vertreter dieser Verbindungstypen (s. Tabelle 1, 2) können aufgrund ihrer vorzüglichen physikalischen Eigenschaften direkt zur Entfaltung der Netzhaut verwendet werden, sie eignen sich als sehr beständige farblose Flüssigkeiten vorzüglich zur Laserkoagulation, weil keine Zersetzungsprodukte bei der Laserbestrahlung entstehen.

Die erfindungsgemäßen Alkane eignen sich zur Netzhautentfaltung ebenso wie die reinen Perfluorcarbone [8, 9] und die in [10] beanspruchten modifizierten Perfluorcarbone. Ferner sind die erfindungsgemäßen semifluorierten Alkane, insbesondere wenn sie einen relativ hohen Alkylanteil, –(CH₂)_n bzw. –(CH₂)_nH, besitzen, wegen ihres Lösevermögens von Arzneimitteln sowie wegen ihrer Anfärbbarkeit für die Augenheilkunde besonders geeignet.

Die vorgeschlagenen semifluorierten Diblock- bzw. Triblock-Alkane mit einem hohen R_F-Anteil sind gut löslich in den zur Netzhautentfaltung bislang verwendeten Perfluorcarbonen [11, 2], so daß zur Netzhautentfaltung auch Variationen bezüglich der Dichten und des Grenzflächenverhaltens möglich sind, wenn homogene Gemische von semifluorierten Alkanen mit Perfluorcarbonen appliziert werden.

Außerdem eignen sich die semifluorierten Alkane gemäß der Erfindung, insbesondere die Diblock-Verbindungen des Typs R_FR_H mit einem hohen R_H-Anteil, als Lösungsmittel für in der Augenheilkunde zu verwendende Arzneimittel.

So sind z. B. unter anderem Medikamente, wie 5-Fluoruracil, Retinol® oder Daucomycin, darin mäßig bis gut löslich.

Im Falle des Retinols ist die Lösung farbig und damit gut sichtbar. Dies ist für den Chirurgen vorteilhaft beim Manipulieren mit der Entfaltungsflüssigkeit bei der Netzhautentfaltung.

Es ist bekannt, zur postoperativen Tamponade eine Kombination von Perfluorphenanthren, Vitreon®, und Silikonöl zu verwenden [12]. Weil aber aufgrund der Unlöslichkeit des Perfluorcarbons im Silikonöl eine solche Kombination aus zwei nicht mischbaren Flüssigkeiten unterschiedlicher Dichten besteht, ergeben sich in dem realen System eines bewegten Auges zwangsläufig Schwierigkeiten bezüglich Durchsichtigkeit und "Emulsifizierung" an der Grenzfläche der beiden Tamponade-Flüssigkeiten.

Demgegenüber besitzen die semifluorierten Alkane der Erfindung eine gute Löslichkeit in Silikonölen. Die semifluorierten Alkane sind umso besser in Silikonölen löslich je höher der R_H-Anteil ist. So sind z. B. in den für die Silikonöl-Tamponade meistens verwendeten Silikonölen mit 5000 mPa · s oder 1000 mPa · s die flüssigen semifluorierten Diblock-Verbindungen C₆F₁₃C₈H₁₇ oder C₄F₉C₅H₁₁ oder C₂F₅C₈H₁₇ homogen löslich. Beispielsweise lösen sich diese R_FR_Hs im Silikonöl 1000 mPa · s in Verhältnissen 2 : 1 bis 1 : 2. Mit steigender Viskosität des Silikonöls nehmen die Löslichkeiten ab.

Damit ergibt sich vorzüglich eine völlig neue Anwendung für derartige homogene Lösungen von R_FR_Hs in Silikonölen, aufgrund der damit gegebenen einstellbaren niederen Dichten (1,0–1,3) und der wählbaren Grenz- bzw. Oberflächenspannungen (s. Tab. 3), zur Langzeit-Tamponade.

Weil die semifluorierten Alkane Lösevermittler für Perfluorcarbone sind, ist es auch möglich, Lösungen von

Perfluorcarbonen in semifluorierten Alkanen, insbesondere des Types $R_F R_H$, mit den entsprechenden Silikonölen in homogene, optisch klare Systeme zu überführen und diese dann zur Tamponade zu verwenden.

Es ist bekannt, den Sauerstoffstatus der Haut dadurch zu beeinflussen, daß durch biologisch inerte sauerstofflösende Perfluorcarbone zusätzlich und unabhängig von vaskulärem System des lebenden Organismus Sauerstoff für die Stoffwechselvorgänge in der Haut zur Verfügung gestellt wird.

In [13] wird die Verwendung von Perfluorcarbonen zur Behandlung von Hautverletzungen und Wunden, insbesondere von Verbrennungen, beansprucht, wobei das sauerstoffenthaltende Perfluorcarbon entweder direkt oder als Emulsion auf die Haut, auf Verbände oder ähnliche Mittel gebracht wird.

In [14] wird die Herstellung eines Gels mit Gastransport-Eigenschaften zur Anwendung auf der Haut beschrieben, wobei z. B. ein Perfluorcarbon mittels eines Tensides und Emulgiervorgangs zunächst in ein Gel überführt und abschließend eine aufwendige Trennung zwischen der Gelphase und der wäßrigen Phase erfolgt. Dieses Gel wird in geeigneten Formulierungen auf der Haut angewendet, und es wirkt dort, ohne jedoch das Stratum corneum zu durchdringen.

In [15] wird ein perfluorcarbonhaltiges Ein-Phasen-System beschrieben, das als isotrope oder anisotrope Formulierung im kosmetischen Bereich und als Dermatikum als Sauerstofftransporteur wirken kann. Dabei werden Perfluorcarbone mit einer maximalen Konzentration von 50% mit perfluorierten Emulgatoren vom Alkansulfonsäureamid-Typ in Gegenwart eines aliphatischen Alkohols als Hilfsemulgator in Wasser emulgiert.

In [16, 17] wird ein Dermatikum beschrieben, das zur Unterstützung des Sauerstofftransportes in der Haut aus asymmetrischen lamellaren Aggregaten besteht, die sich aus Phospholipiden mit einem Gehalt an Phosphatidylcholin im Bereich von 30 bis 99 Gew.-% aufbauen, die in ihrem Kern im Unterschied zu den gut bekannten wäßrigen Liposomen Perfluorcarbone oder Gemische im Bereich von 1 bis 100% w/v in einem für die dermatologische Anwendung geeigneten Trägerstoff enthalten.

Bei den bekannten Systemen werden als Perfluorcarbone aliphatische, geradkettige und verzweigte Perfluoralkane, mono- oder bicyclische ggf. fluoralkylsubstituierte Perfluorocycloalkane, perfluorierte aliphatische oder bicyclische Amine, Bis-(perfluoralkyl)-ethene oder deren Gemische beschrieben, wobei aus dieser Gruppe Perfluorodekalin, Perfluor-butyltetrahydrofuran, Perfluortributylamin, Perfluoroktylbromid, Bis-Fluor(butyl)-ethen oder C_6-C_9 -Perfluoralkane bevorzugt werden. Die Penetration in die Haut soll dabei über die Carrier-Struktur der Phospholipid-Aggregate, insbesondere aber über die Perfluorcarbone gemäß deren kritischer Löslichkeits-Temperatur in n-Hexan, dem sog. CST-Wert, gesteuert werden. Je tiefer der CST-Wert umso besser sei die Penetration. Dabei liegen die CST-Werte der in diesem Anspruch vorzugsweise genannten Perfluorcarbone alle oberhalb $+22^\circ C$.

Demgemäß wird ein Dermatikum auf der Basis semifluorierter Diblock- oder Triblock-Alkane der erfindungsgemäßen Typen $R_F R_H$ und $R_F R_H R_F$ vorgeschlagen, die vorzügliche Systemlösungen darstellen. Wie eingangs erwähnt, sind die erfindungsgemäßen semifluorierten Alkane in Kohlenwasserstoffen und deren Derivaten sehr gut bis mäßig löslich, wobei die Löslichkeit mit steigendem R_H - bzw. fallendem R_F -Anteil im semifluorierten Alkan ansteigt. Beispielsweise lösen sich u. a. die Verbindungen $C_2F_5-C_8H_{17}$ und $C_4F_9-C_{10}H_{21}$ in dünn- bis dickflüssigen Paraffinen, die als pharmazeutische Öle bzw. Hilfsmittel (60–230 mPa·s), Pumpenöle oder Motorenöle Verwendung finden. Mit zunehmender Viskosität des Paraffinöls nimmt die Löslichkeit ab, doch auch in Vaseline werden $R_F R_H$ s mit langem R_H -Teil noch aufgenommen. Gegebenenfalls läßt sich der Lösevorgang durch Zuhilfenahme physikalischer Emulgiermethoden (Ultraschall- bzw. Gaulin-Homogenisator bzw. Ultraturrax-Dispergiergerät) beschleunigen bzw. erleichtern.

Auch sind diese $R_F R_H$ s, wie schon erläutert, in Silikonölen löslich. Damit ist auch ohne Zuhilfenahme von Emulgatoren bzw. Tensiden die Erstellung eines gastransportierenden Dermatikums oder einer Salbe gegeben, wobei der Sauerstoff- bzw. Kohlendioxidtransport auf deren sehr guter Löslichkeit im semifluorierten Alkan beruht.

Auch lassen sich, wie bereits erwähnt [3] Lösungen von semifluorierten Alkanen des Types $R_F R_H$ in Kohlenwasserstoffen darstellen, die unterhalb einer charakteristischen Übergangstemperatur in einen viskosen Gelzustand übergehen. Derartige Öle werden z. B. gebildet von $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ mit $n = 12$ und $m = 8-20$ in Dekan als Lösungsmittel oder mit $n = 10$ und $m = 12$ in Oktan, Dekan, Dodekan, Tetradekan, Hexadekan bzw. Cyclodekan als Lösungsmittel. Die Übergangstemperaturen homogene, dünnflüssige Lösung/viskoses Gel sind für diese Systeme in Tabelle 4 angegeben, sie liegen für den beanspruchten Verwendungszweck in einem angepaßten, optimalen Bereich der Haut- bzw. Zimmertemperatur.

Die Gewebepenetration wird von der Lipophilie des Sauerstoffträgers bedingt. Perfluorcarbone sind weit weniger lipophil als die erfindungsgemäßen semifluorierten Alkane, wobei deren Lipophile auf dem R_H -Teil des Moleküls beruht. Damit übereinstimmend liegt der für die Penetration in die Haut interessante CST-Wert bei den semifluorierten Alkanen des Types $R_F R_H$ durchweg unter $-22^\circ C$, während er für die meisten Perfluorcarbone oberhalb $+20^\circ C$ liegt.

Somit ist für die sehr schnelle Aufnahme in den corialen Bereich der Haut sowie in angrenzendes Gewebe bei Verwendung der erfindungsgemäß beanspruchten $R_F R_H$ s ein signifikanter Vorteil gegenüber allen in [13–17] beschriebenen Perfluorcarbon-Verbindungen gegeben.

Bereits die Sättigung mit dem Sauerstoff atmosphärischer Luft bietet eine höhere Sauerstoffkapazität als alle vergleichbaren bekannten Systeme. Dabei erfolgt die Sauerstoffabgabe an unterversorgtes Gewebe über eine topische Applikation.

Wie eingangs beschrieben, lassen sich die erfindungsgemäßen semifluorierten Alkane sehr leicht mittels biokompatiblen Emulgatoren (natürliche Phospholipide, wie Soja oder Eilezithin oder synthetisch herstellbare Lezithine, oder Phospholipid Mischungen mit einem Anteil von 60–98% an Phosphatidylcholin oder Ethylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymer, Pluronic®, u. a.) unter Zuhilfenahme physikalischer Emulgiermethoden (Ultraschall bzw. Gaulin Homogenisator, Ultraturrax-Dispergiergerät) sehr leicht zu stabilen, wäßrigen Emulsionen

des o/w und w/o Types mit asymmetrischen lamellaren Aggregaten verarbeiten. Damit stellen die so aufgebauten Systeme die wirksame, gastransportierende Substanz in Salben, Cremes, Pasten, Lotionen und anderen wäßrigen/oder alkoholischen dermatologischen Formulierungen sowie in Puder dar. Das erfindungsgemäße Dermatikum kann auf Verbände, Pflaster, zur Wundabdeckung und auf sonstige mit der Haut in Berührung kommende Mittel aufgebracht werden.

Eine sinnvolle Anwendung ist gegeben für Sauerstoff-untersorgtes Fettgewebe (Cellulitis) und für arteriosklerotisch bedingtes Mangelversorgung (Raucherbein usw.) sowie zur Behandlung von Brandverletzten, wobei das geschädigte Gewebe über längere Zeit mit den erfindungsgemäßen Salbengrundlagen bedeckt bleibt und dabei mit Sauerstoff versorgt wird. Durch die Sauerstoffversorgung durch die Abdeckschicht wird eine Anoxie des darunterliegenden Gewebes verhindert. Daneben wird die körpereigene Collagenproduktion stimuliert, die wegen der Oxidation von Prolin zu Hydroxyprolin ein O₂-verbrauchender Prozeß ist. Die in-vivo-Erzeugung von Collagen steht u. a. in direktem Zusammenhang mit der Heilung von Hautverletzungen.

Die erfindungsgemäß genannten Pasten- bzw. Salbengrundlagen dienen auch zur Dekubitusprophylaxe und -therapie bei langliegenden Patienten, z. B. bei Querschnittslähmung, Langzeitbeatmung nach Intoxikationen, Polytrauma oder Organinsuffizienz.

Weiterhin dienen die erfindungsgemäßen Salbengrundlagen zum Kontaktschutz bei aggressiven Hautkontakten zur Vermeidung der Kontaktdermatitis.

Es ist bekannt, daß sauerstoffgesättigte flüssige Perfluorcarbone, z. B. Perfluorodekalin, bei bestimmten chirurgischen Eingriffen derartig verwendet werden, daß über einen bis zur Luftröhre eingeführten Tubus dieses Perfluorcarbon direkt in die Lunge und damit ins Alveolarsystem eingebracht wird. Die Respiration wird dabei über das O₂-gesättigte Perfluorcarbon gewährleistet, ein Zusammenfallen der Lunge wird gleichzeitig verhindert.

Der Einsatz einer Intubations-Flüssigbeatmung mit Hilfe der erfindungsgemäßen Alkane bei erleichterter Respiration auch für die Entfaltung von Atektase-Lungen, bei Lungenobstruktionen zur Entfaltung der kollabierten Lungen, sowie bei der bislang noch nicht genannten der Taucheratmung analogen Beatmung von Raumfahrern ist möglich.

Diese Flüssigatmung ist mit Hilfe der erfindungsgemäßen Alkane auch bei Tauchern möglich.

Dabei kann über den Tubus das in die Lunge gebrachte O₂- bzw. CO₂-transportierende Medium über ein Kreislaufsystem mittels eines Oxygenators ständig mit O₂ angereichert und von CO₂ mittels eines entsprechenden CO₂-Rückhaltesystems befreit werden.

Ein derartig versorgter Taucher muß nicht mehr Luft bzw. Sauerstoff über Preßluftflaschen einatmen und verbrauchte Luft über ein Ventilsystem ausatmen. Die Ventilgeräusche und die austretenden Gas- bzw. Luftblasen machen den Taucher über sensible Sonarsysteme auffindbar.

Bei der bekannten Flüssigatmung sind sowohl bei chirurgischen Eingriffen als auch im Falle von Tauchern Schwierigkeiten insofern gegeben, als durch die hohe Dichte des Perfluorcarbons (ca. 1,8–2,0 g/cm³) die Atmung bzw. der Transport des O₂- bzw. CO₂-transportierenden Mediums seitens des geschwächten oder gestreßten Körpers erschwert wird.

Der erfindungsgemäße Vorteil besteht in der Verwendung der leicht beweglichen, flüssigen semifluorierten Alkane, insbes. der C₆F₁₃–C₈H₁₇ (Kp. 220°C), C₄F₉–C₃H₁₁ (Kp. 131°C) und C₂F₅–C₈H₁₇ (Kp. 159°C).

Bei den Perfluorcarbonen analogen Gaslöslichkeit (R_FR_H: ca. 45–52 vol.% O₂, 145–150 vol.% CO₂) beträgt die Dichte der vorgeschlagenen flüssigen R_FR_H-Verbindungen nur 1,1–1,3 g/cm³ (25°C).

Für die genannten und noch kaum bekannten Methoden der Instillations- bzw. Flüssigbeatmung sind die Vorteile bei der Verwendung der vorgeschlagenen semifluorierten Alkane, insbesondere des Types R_FR_H gegenüber den ansonsten hierfür nur denkbaren Perfluorcarbonen somit eindeutig in einer erleichterten Respiration gegeben.

Es ist bekannt, Schmierölen und Wachsen Perfluorcarbone und Perfluorcarbon-Derivate als Reibungsminderer zuzusetzen. Es ist auch bekannt, hochbeanspruchte Wandmaterialien mit dünnen Überzügen von Fluorpolymeren zur Reibungsminderung auszukleiden.

In [18] werden reibungsmindernde Additive für Motoröle, Pumpenöle und Silikonöle, bestehend aus 0,1 bis 10 gew.-% Perfluoralkylether oder -thioether der Formel R–X–R₁ (R = C_{4–10}-perfluoralkyl oder C_nF_{2n–1} (n = 8–10); X = S oder O; R₁ = C₈H₁₇, C_{12–25}, CH₂CH₂OH, oder CH₂CH₂OEt) beschrieben.

In [19] werden Schmiermittel-Additive auf Basis mono- oder oligomerer fluorierter Kohlenwasserstoffe beschrieben, die neben CF-Bindungen auch Bindungen mit schwächer gebundenen Bindungspartnern, wie Cl, OH, OR, SH und SR, enthalten, wobei R ein Amin und/oder NH₄⁺–, Ba²⁺- oder Zn²⁺-Salz von Monofluorophosphaten oder Fluorophosphonaten bedeutet. Ein solches Schmiermittel kann auch ein nichtionisches Fluortensid, C_nF_{2n–1}O(CH₂CH₂O)_mH mit n = 8–11 und m = 1–4, als Emulgiermittel enthalten. Das Additiv wird als brauchbar für Metall-Metall-Flächen in Maschinen beschrieben.

In [20] wird die Verwendung von Fluorestern, synthetisiert aus aliphatischen zweibasigen Säuren und fluorierten Alkoholen, als Additive für temperaturbeständige ölige und wachsige Schmiermittel zur Verschleißminderung von Stahlflächen beschrieben.

Nach [21] führt die Gegenwart chemisorbierter, hydrophober Schichten aus Fluortensiden oder Perfluorestern zur Reibungsminderung von Stahl gegen Stahl.

In [22] werden niedermolekulare Perfluoralkylether als Schmiermittel für extrem niedrige Temperaturen, z. B. im Weltall, beschrieben.

In [23] wird die tribologische Reaktion von Perfluoralkylpolyether-Ölen mit Stahl unter Hochvakuumbedingungen bei Raumtemperatur untersucht und dabei gefunden, daß infolge tribologischer Reaktionen Metallfluoride gebildet werden, die ihrerseits katalytisch auf die Zersetzung des Perfluorethers wirken. Darüber hinaus wirken die an der Reibungsbahn gebildeten Fluoride als Grenzschichten bei gleichzeitiger Verringerung des

Reibungskoeffizienten.

Nach [24] werden Oligomere von fluorierten Olefinen des Types $X(CF_2)_2-16-O_0$ oder $1-(CH_2)_0$ oder $1-CH-CH_2$, ($X = H$ oder F), als Schmier- oder Gleitmittel für Skisohlen, als Hilfsmittel zur Applikation von Fluoralkanwachsen und als Schmiermittel zur Formgebung und Extrusion von Polyethen beansprucht.

5 Beispielgebend für eine Reihe von Publikationen über die Aufbringung dünner Schichten von Fluorpolymeren auf Stahl, Keramik oder anderen anorganischen Materialien und den reibungsmindernden Effekt derartig präparierter Oberflächen wird in [25] beschrieben. Dabei vermindert die Anwendung von Plasma-Polymerfilmen die Reibung gleitender z. B. in Verbrennungskammern, signifikant.

10 Demgegenüber weisen die erfindungsgemäßen fluorierten n-Alkane gegenüber den bekannten Verbindungen vorzügliche Eigenschaften als reibungsmindernde Additive für hochbeanspruchte Schmieröle, Wachse, Hydraulik- und Kompressorflüssigkeiten auf.

Wie eingangs beschrieben, sind Verbindungen dieses Types physikalisch, chemisch und physiologisch inert. Durch die geschlossenen Kohlenwasserstoff-Alkan-Gruppen, $-(CH_2)_m-$ bzw. $-(CH_2)_mH$, werden die CF-Bindungen in den direkt daran gebundenen Perfluoralkylgruppen, $-(CF_2)_n-$ bzw. $-(CF_2)_nF$, (gegenüber den 15 CF-Bindungen in den reinen Perfluorcarbonen) noch verstärkt. Intramolekulare HF-Abspaltungen unter Ausbildung fluorolefinischer Doppelbindungen finden nicht statt. Damit sind für den erfindungsgemäßen Verwendungszweck als reibungsmindernde Additive in hochbelasteten Ölen auch Korrosionserscheinungen ausgeschlossen.

20 Die Synthese dieser Verbindungsklasse im technischen Maßstabe verläuft einfach (s. Anhang: Beispiele für Synthesen fluorierter Diblock- und Triblock-Alkane). Die Verwendung als Additive in den Schmiermitteln erfolgt im Bereich von vorzugsweise 0,1–10 gew.-% und dabei vorzugsweise in geschlossenen Systemen. Damit sind auch Probleme der ökologischen Belastung unwesentlich bzw. nicht relevant.

25 Die erfindungsgemäßen fluorierten Alkane besitzen amphiphilen Charakter. Insbesondere zeichnen sich Verbindungen des Types $R_F R_H$ durch niedrige Grenzflächenspannungen (50–58 mN/m bei 20°C) und außerordentlich niedrige Oberflächenspannungen (15–22 mN/m bei 20°C) aus, dadurch bedingt, daß an dem einen Molekülende die oliophoben bzw. lipophoben R_F -Gruppen und am anderen Ende die oliophilen bzw. lipophilen R_H -Gruppen gebunden sind.

30 Dieses amphiphile, grenzflächenaktive Verhalten bewirkt, daß im Falle der Lösungen in Paraffinen oder Kohlenwasserstoff-Wachsen oder auch Silikonölen an den Grenzflächen dieser Systeme sich die $R_F R_H$ s dergestalt anordnen, daß ihr R_H -Teil in das kohlenwasserstoffhaltige Lösungsmittel hineinragt, während der olephobe R_F -Teil nach außen geordnet ist. Damit ergibt sich die Reibungsminderung an Metalloberflächen oder keramischen Oberflächen oder polymeren Kohlenstoff-Fasern bzw. -Gebilden etc. Weiterhin ergibt sich damit auch ein Sperrschicht-Effekt gegenüber dem Austreten von flüchtigen Lösungsmittel-Molekeln durch diese Grenzschichten.

35 Wie eingangs erwähnt, nimmt die Löslichkeit in Kohlenwasserstoffen und deren Derivaten mit hohem Alkylgruppenanteil, und damit auch in Silikonölen, im Falle der $R_F R_H$ s mit steigendem R_H -Anteil und fallendem R_F -Anteil zu.

40 Beispielsweise sind die Verbindungen $C_2F_5-C_8H_{17}$ (Kp. 160°C), $C_4F_9-C_5H_{11}$ (Kp. 131°C), $C_6F_{13}-C_8H_{17}$ (Kp. 104°C), $C_{10}F_{21}-C_{12}H_{25}$ (Fp. 64°C) und $C_{12}F_{25}-C_{20}H_{41}$ (Fp. 98°C) für den angegebenen Verwendungszweck und bei der angegebenen Konzentration (0,1–10 gew.-%) gut löslich. Damit ist auch prinzipiell der Zusatz dieser reibungsmindernden Additive in Vergaser- und Dieselmotoren gegeben, unter der Voraussetzung, daß entsprechend niedrig siedende $R_F R_H$ s verwendet werden.

Durch den zuvor beschriebenen Sperrschicht-Effekt, infolge der Orientierung der semifluorierten Alkane in der Grenzfläche, wird auch die Entflammbarkeit von Kraft- bzw. Betriebsstoffen herabgesetzt.

45 Die erfindungsgemäßen Additive finden vorrangig in Schmierölen und Wachsen für geschlossene Systeme Verwendung. Daraus ergibt sich der bevorzugte Einsatz der Additive z. B. für Motor-, Getriebe-, Hydraulik- und Kompressoröle.

Mit der Verbesserung der Schmierung ergeben sich verlängerte Betriebs- und Wartungszeiten entsprechend behandelter Baugruppen, Systeme bzw. Aggregate sowie auch die Einsparung von Betriebs- und Kraftstoffen.

50 Als Schmiermittel, die auch bei sehr niedrigen Temperaturen noch wirksam sind, können entsprechend niedrig siedende erfindungsgemäße fluorierte Alkane (Tab. 1 und 2) direkt, d. h. ohne zusätzliches Schmiermittel, oder auch als Additive verwendet werden.

Literatur

- 55 [1] H. Meinert, A. Knoblich, *Biomat. Art. Cells & immob. Biotech.*, 21 (1993) 583
 [2] H. Meinert, *Fluorine in Medicine in the 21st Century*, Manchester (1994), paper 23
 [3] R. J. Twiegetal, *Macromolecules* 18 (1985) 1361
 [4] J. Höpken et al., *Macromol. Chem.* 189 (1988) 911
 60 [5] K. von Werner, DE 39 25 525 A1 (1989)
 [6] *Organikum*, Autorenkollektiv, Dtsch. Verlag der Wissenschaften, Berlin (1977) 363
 [7] H. Meinert DE 42 05 341 A1 (1992)/WO 93/16974 A1 (1993)
 [8] L.C. Clark US Pat. 4,490,351 (1984)/EP 0 112 658 A2 (1984)
 [9] H. Meinert US Pat. A-5,397,805 (1995)/EP 0 493 677 A3 (1991)/DE 41 00 059 A (1994)
 65 [10] H. Meinert DE 42 11 958 A1 (1992)/EP 0 563 446 A1 (1992)
 [11] S. Chang et al., *Am. J. Ophthalmol.* 103 (1987), 29, S. Chang et al., *Am. J. Ophthalmol.* 103 (1987) 38, S. Chang et al., *Ophthalmology* 96 (1989) 785
 [12] G. A. Peyman et al., *Internal Tamponade in Vitreoretinal Surgery*, Ravenna (1994), paper 33

- [13] D. C. White US Pat. A-4366169
- [14] R. E. Moore GB 2087882 A (1982)
- [15] E. Borgarello EP 29 66 61 A
- [16] U. Groß et al. DE 41 27 442 (1991)
- [17] U. Groß et al. DE 42 21 255 (1992)
- [18] D. Prescher et al. DD 2 07 310 A3 (1984)
- [19] P. A. Thiessen et al. DD 2 89 424 A7 (1991)
- [20] R. C. Bowers et al., Lubric. Engng. 12 (1956) 245
- [21] V. S. Isakovich et al., Trenie Iznos 13 (1992) 306
- [22] W. R. Jones et al., NASA-Report TM-87284 (1986)
- [23] S. Mori, W. Morales, Wear 132 (1989) 111
- [24] K. von Werner, EP 0 545 174 A1 (1993)
- [25] D. L. Cho, H. Yasuda, J. Appl. Polymer Sci.: Appl. Polymer Symp. 42 (1988) 139.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabelle 1

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Stedepunkte von Diblock-Verbindungen des Typs R_1R_2 ,
wobei R_1, R_2 mit $x = 2-10$ (gemessen und berechnet)

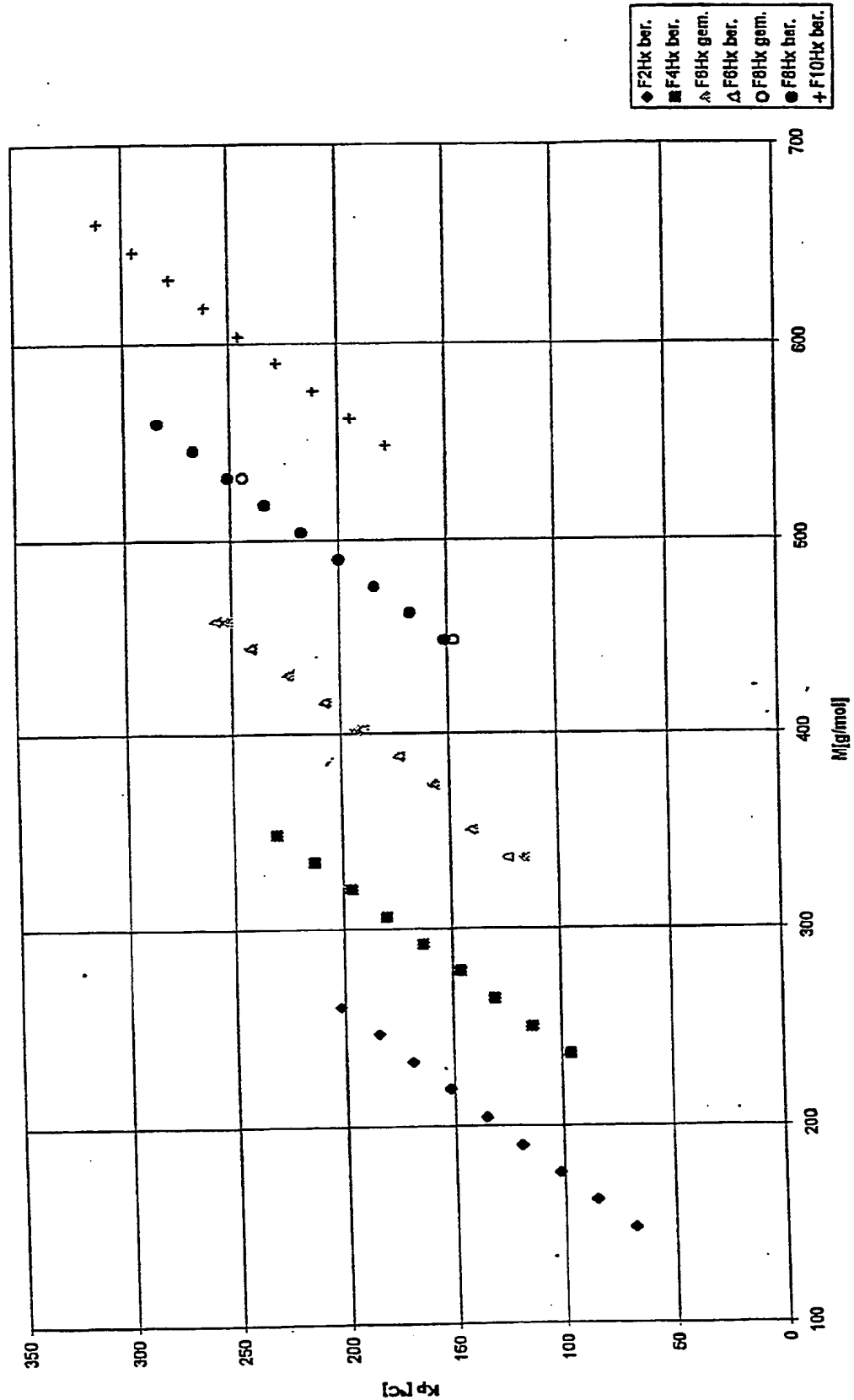


Tabelle 2

Siedepunkte von Triblock-Verbindungen des Typs $R_F R_H R_F$,
wobei R_H mit $x=2,4,6,8,10$ (gemessen und berechnet)

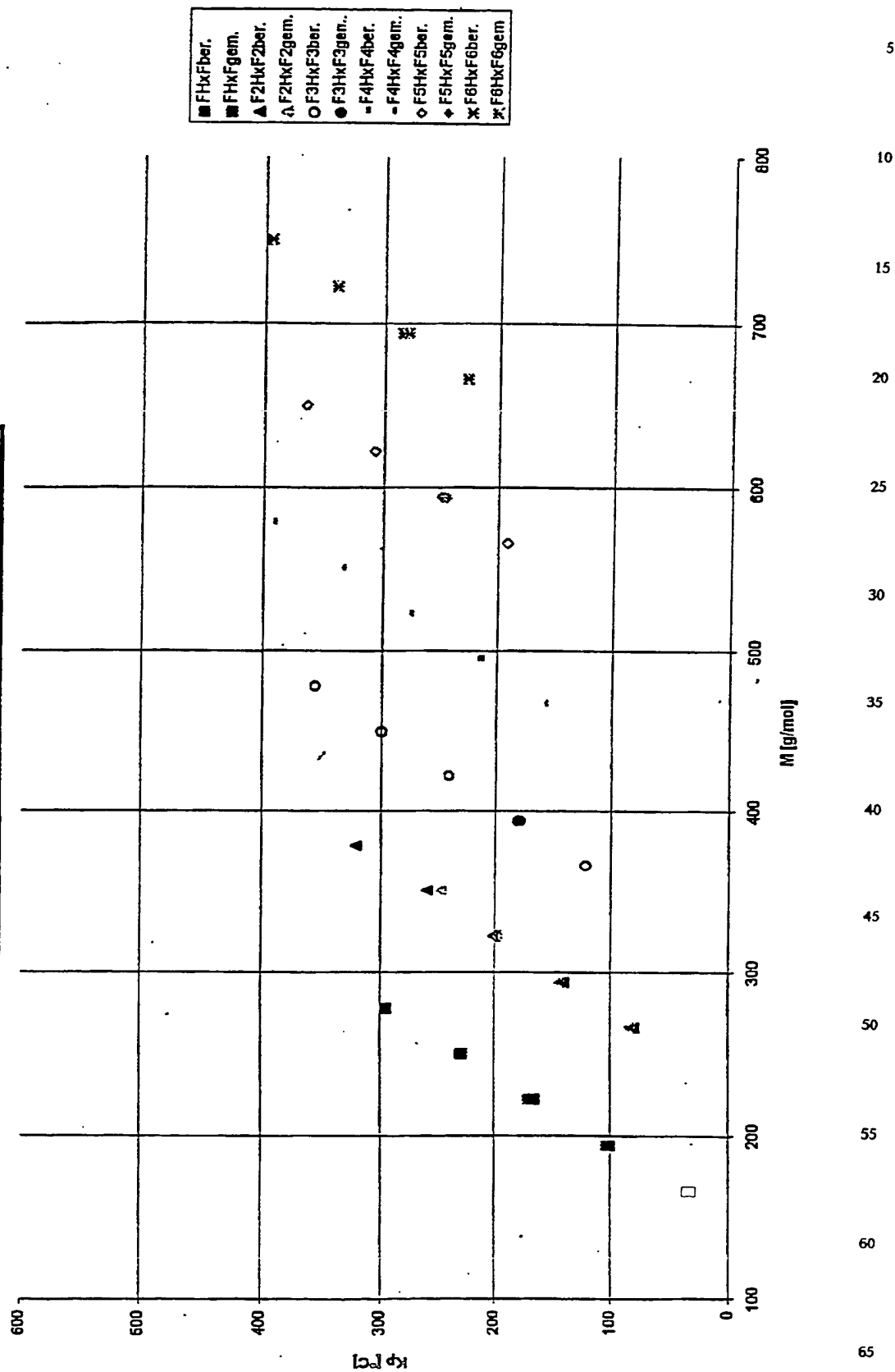


Tabelle 3

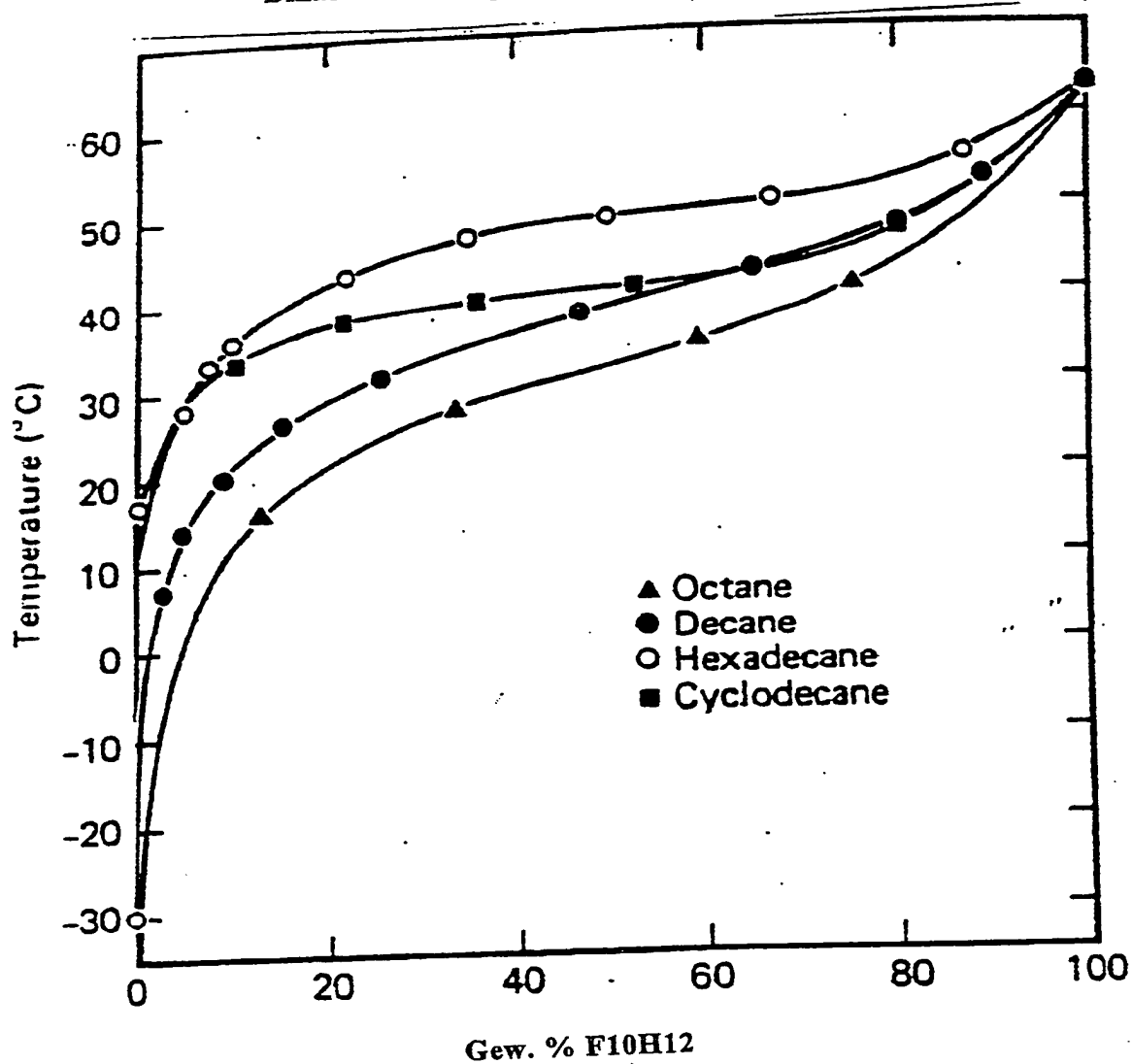
Grenzflächen- und Oberflächenspannung von Silikonöl, semifluoriertem Alkan und deren Mischungen

	Grenzflächenspannung gegen Wasser in mN/m (24 °C)	Oberflächenspannung in mN/m (24 °C)
Silikonöl 1000 mPa·s	23,3	22,2
$C_6F_{13}-C_8H_{17}$	49,0	21,1
1:1-Mischung (Silikonöl 1000 / $C_6F_{13}-C_8H_{17}$)	26,6	20,9

Tabelle 4

Phasendiagramme von $C_{10}F_{21}C_{12}H_{25}$, (abgekürzt F₁₀H₁₂), in Oktan, Dekan, Hexadekan und Cyclodekan nach [3]

Binäre Mischungen von F10H12 in n-Alkane



Beispiele für Synthesen fluorierter Diblock- und Triblock-Alkane

Darstellung fluorierter Diblock- und Triblock-Alkane

Beispiel 1

5

Nach [5] werden in einem Vierhalskolben mit 250 cm³ Inhalt, der mit Tropftrichter (mit Umgang zum Druckausgleich), Flügelrührer, Thermometer und Rückflußkühler mit aufgesetztem Rückschlagventil ausgestattet ist, unter Argon 1,82 g (0,075 mol) Magnesiumspäne in 10 cm³ wasserfreiem Di-n-propylether vorgelegt und mit einigen Tropfen Methyljodid unter leichtem Erwärmen aktiviert. Die Temperatur wird auf 80°C erhöht, während eine Mischung aus 23,7 g (0,05 mol) C₆F₁₃CH₂CH₂I und 60 cm³ wasserfreiem Di-n-propylether innerhalb 1 Stunde unter kräftigem Rühren zugetropft wird. Anschließend wird die Mischung 9 Stunden unter Rückfluß gerührt, dann auf 10°C abgekühlt, mit 100 cm³ 5 gew.-%iger wäßriger Salzsäure hydrolysiert, bis sich das überschüssige Magnesium abgelöst hat. Nun wird die Etherphase abgetrennt und mit einem Rotationsverdampfer aufkonzentriert. Der so erhaltene ölige Rückstand wird mit 30 cm³ Chloroform versetzt und 1 Stunde bei 0°C stehengelassen. Das aus der Mischung abgeschiedene feste Produkt wird abgesaugt und im Exsikator getrocknet. Es werden 11,0 g C₆F₁₃(CH₂)₄C₆F₁₃ als fast farblose Kristalle erhalten, die einen Schmelzpunkt von 48°C aufweisen. Die Ausbeute beträgt 63,2% des theoretischen Wertes.

Vermittels Kernresonanz-Spektralanalyse werden folgende Werte ermittelt (in CDCl₃-Lösung, mit Tetramethylsilan als internen Standard):

¹H-NMR: 2,11 ppm (CF₂CH₂), 1,72 ppm (CH₂CH₂).

Beispiel 2

Nach [5] wird verfahren wie in Beispiel 1 angegeben, wobei folgende Stoffe eingesetzt werden:

1,82 g (0,075 mol) Magnesiumspäne

28,7 g (0,05 mol) C₈F₁₇CH₂CH₂I

70 cm³ wasserfreier Di-n-propylether.

Nach der Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure wird das Gemisch filtriert, das Rohprodukt mit Wasser gewaschen und im Exsikator getrocknet, anschließend aus Chloroform umkristallisiert und im Vakuum getrocknet. Es werden 14,9 g farbloser Blättchen der Verbindung C₈F₁₇(CH₂)₄C₈F₁₇ erhalten, die einen Schmelzpunkt von 92 bis 93°C aufweisen. Die Ausbeute beträgt 66,8% des theoretischen Wertes.

Bei der Kernresonanz-Spektralanalyse werden folgende Werte ermittelt:

¹H-NMR: 2,12 ppm [CF₂CH₂, ³J(HF) = 18,2 Hz], 1,73 ppm (CH₂CH₂) ¹³C-NMR: 31,17 ppm [CF₂CH₂, J(CF) = 22,6 Hz], 20,37 ppm (CH₂CH₂).

Beispiel 3

Nach [5] wird verfahren wie in Beispiel 2 beschrieben, jedoch werden nach der Aktivierung der Magnesiumspäne mit Methyljodid dem Reaktionsansatz 93,6 mg (0,143 mmol) der Verbindung [(C₆H₅)₃P]₂CoCl₂ als Katalysator zugesetzt. Nach dem Umkristallisieren des Reaktionsproduktes aus Chloroform und Vakuumtrocknung, wie in Beispiel 2 beschrieben, werden 16,6 g der Verbindung C₈F₁₇(CH₂)₄C₈F₁₇ erhalten, die einen Schmelzpunkt von 92 bis 93°C aufweist. Die erhaltene Menge entspricht 74,1% des theoretischen Wertes.

Die Kernresonanz-Spektralanalyse ergibt die gleichen Werte, wie unter Beispiel 2 angegeben.

Beispiel 4

Es wird wiederum gearbeitet, wie in Beispiel 2 angegeben, jedoch werden nach der Aktivierung der Magnesiumspäne dem Reaktionsansatz 2,2 g [0,005 mol = 10 Mol-%, bezogen auf eingesetzte Verbindung der Formel C₈F₁₇CH₂CH₂I] von der Verbindung C₈F₁₇CH = CH₂ zusammen mit dem Gemisch aus wasserfreiem Di-n-propylether und der Verbindung C₈F₁₇CH₂CH₂I zugesetzt. Nach Umkristallisieren des Reaktionsproduktes aus Chloroform und Vakuumtrocknung werden 17,5 g der Verbindung C₈F₁₇(CH₂)₄C₈F₁₇ erhalten, die einen Schmelzpunkt von 92 bis 93°C aufweist. Die erzeugte Menge entspricht 78,1% des theoretischen Wertes.

Durch Kernresonanz-Spektralanalyse werden die gleichen Werte ermittelt, wie unter Beispiel 2 angegeben.

Nach Filtration des Rohproduktes wird aus dem Filtrat die Di-n-propylether enthaltende Phase abgetrennt und mit Natriumsulfat getrocknet. Die gaschromatographische Analyse der so erhaltenen Etherlösung ergibt einen Gehalt von 2,31 g der Verbindung C₈F₁₇CH = CH₂. Die ursprünglich eingesetzten 2,2 g dieser Verbindung bleiben offensichtlich unverändert, sie wirken also als Katalysator, darüber hinaus entsteht eine geringe Menge der gleichen Verbindung während der Umsetzung mit Magnesium aus dem Perfluorooctylethyliodid.

Beispiel 5

Nach [5] wird gearbeitet, wie in Beispiel 1 beschrieben, wobei folgende Stoffe eingesetzt werden:

1,82 g (0,075 mol) Magnesiumspäne

30,1 g (0,05 mol) C₈F₁₇(CH₂)₄I

70 cm³ wasserfreier Di-n-propylether.

Nach der Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure wird das Gemisch filtriert, das abgefilterte Rohprodukt mit Wasser gewaschen und im Exsikator getrocknet. Nach dem Umkristallisieren aus Chloroform und Trocknen im Vakuum werden 14,3 g der Verbindung $C_8F_{17}(CH_2)_8C_8F_{17}$ als farblose Blättchen erhalten, die einen Schmelzpunkt von 84,5° C aufweist. Die erzeugte Menge entspricht 60,1% des theoretischen Wertes.

Bei der Kernresonanz-Spektralanalyse werden folgende Werte ermittelt:

Zuordnung: $C_8F_{17}-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-C_8F_{17}$

1H -NMR: (1)/(8) 2,01 ppm, (2)/(7) 1,62 ppm, (3)/(4) 1(5) und (6) 1,38 ppm ^{13}C -NMR: (1)/(8) 31,21 ppm, $[^2](CF) = 22,1$ Hz, (2)/(7) 20,34 ppm, (3)/(4)/(5) und (6) 29,17 ppm.

Beispiel 6

Nach [5] wird gearbeitet wie in Beispiel 5 beschrieben, jedoch werden anstelle der Verbindung $C_8F_{17}CH=CH_2$ nach Aktivierung der Magnesiumspäne 1,2 g [0,0025 mol = 5 Mol-%, bezogen auf eingesetzte Verbindung $C_8F_{17}(CH_2)_4$] von der Verbindung $C_8F_{17}(CH_2)_2CH=CH_2$ als Katalysator zugesetzt. Nach der Aufarbeitung werden 16,2 g der Verbindung $C_8F_{17}(CH_2)_8C_8F_{17}$ erhalten, die einen Schmelzpunkt von 84,5° C aufweist. Die erzeugte Menge entspricht 68,2% der theoretisch zu erhaltenden Ausbeute.

Beispiel 7

Darstellung semifluorierter Diblock-Alkane nach [1]

2 mmol Perfluoralkylhalogenid und 4 mmol Alken(1) wurden in 15 ml Octan gelöst, mit Argon entgast und auf 90° C erhitzt. Anschließend wurden 150 mg Azo-iso-butyronitril innerhalb von 30 min verteilt auf mehrere Portionen zugegeben. Dabei trat eine leichte Gelbfärbung der Lösung auf. Anschließend wurde das Gemisch destillativ getrennt. Die gewünschten Verbindungen der Art $R_F-CHI-CH_2-R_F$ ließen sich bei einem verminderten Druck von < 0,5 mbar destillieren. Die Ausbeute betrug 85 bis 90% bezogen auf die eingesetzte Menge Perfluoralkylhalogenid bei den Iodiden und 22% bei den Bromiden.

Reduktion der Perfluoralkylalkylhalogenide

6,6 mmol Perfluoralkylalkylhalogenid wurden in 15 ml Diethylether gelöst und 5 ml Essigsäure zugegeben. Das Gemisch wurde auf 50° C erhitzt und langsam 4 mmol Zink zugegeben. Nach dem Abkühlen wurde Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde getrocknet und destilliert. Dabei ließen sich bis zu 68% eines Gemisches aus semifluorierten Alkanen und Alkenen (5 : 1) und etwa 10% des Dimerisierungsproduktes isolieren.

Beispiel 8

Darstellung semifluorierter Triblock-Alkane nach [1]

Zu 30 n-Dibuthylether und 4 g Magnesium wurden bei 60° C 4 g $C_6F_{13}C_2H_3$ zugegeben, die Temperatur auf 120° C erhöht. Danach wurden 40 g $C_6F_{13}C_2H_4I$ gelöst in n-Dibuthylether zugegeben. Nach ca. 90 Minuten hatte die Lösung eine tiefschwarze Farbe, die nach einiger Zeit wieder verschwand. Danach wurde das Gemisch filtriert und vorsichtig Wasser hinzugegeben, die abgetrennte organische Phase wurde getrocknet und destilliert. Die höchstsiedenden Fraktionen wurden über Nacht in den Eisschrank bei -20° C gestellt. Dabei fiel $C_6F_{13}C_4H_8C_6F_{13}$ als weißer Niederschlag aus. Dieser wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

Darstellung mit Lithiumbuthyl

3 g $C_6F_{13}C_2H_4$ und 4 ml 1,6 m Lithiumbuthyl in Hexan wurden in 5 ml Hexan gegeben und auf 60° C erhitzt. Nach ca. 10 Minuten begann ein weißer Niederschlag auszufallen. Die Temperatur wurde noch für 50 Minuten belassen. Danach wurde vorsichtig Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde getrocknet und destilliert. Danach wurde analog der Umsetzung mit Magnesium verfahren. Das Produktionsverhältnis von $R_F R_H R_H R_F$ zu $R_F R_H-Bu$ wurde mittels GC bestimmt. Als Standard wurde Perfluordekalin verwendet. Die Gesamtausbeute betrug 3,1 g (85%).

Die Verbindungen wurden durch Vergleich mit den bekannten Substanzen mittels GC, MS und 1H -NMR identifiziert.

Beispiel 9

Nach [4] erfolgt die Synthese von $F(CF_2)_n(CH_2)_nH$ ($n = 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20$), $F(CF_2)_{10}(CH_2)_8(CF_2)_{10}F$ und $F(CF_2)_{12}(CH_2)_{10}(CF_2)_{12}F$, indem durch radikalische Addition Perfluordecyliodid oder Perfluordodecyliodid mit den entsprechenden Alkenen oder Dialkenen umgesetzt und das entsprechende Perfluoralkyliodid abschließend mit Tributylzinnhydrid und AIBN in Toluol reduziert wird.

Beispiel 10

Nach [6] wird analog Beispiel 9 zunächst das Perfluoralkyliodid gebildet, danach erfolgt aber die Reduktion

zum semifluorierten Alkan, $R_F R_H$ bzw. $R_F R_H R_F$, mittels Palladiumkohle oder Platinoxid als Katalysator mit Wasserstoff bei 4 bar im Autoklaven.

Patentansprüche

1. Fluoriertes n-Alkan mit einer Verbindung der allgemeinen Formel
 $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ oder
 $F(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_nF$
mit $n = 1-20$
 $m = 3-20$. 5
2. Fluoriertes n-Alkan, gekennzeichnet durch eine Dichte von 1,1 bis 1,3 g/cm³. 10
3. Fluoriertes n-Alkan nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch eine hochreine Verbindung, welche frei ist von CHF-haltigen Gruppierungen.
4. Medizinisches Hilfsmittel, gekennzeichnet durch ein fluoriertes n-Alkan gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3. 15
5. Hilfsmittel für die Augenheilkunde, gekennzeichnet durch ein fluoriertes n-Alkan gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3.
6. Hilfsmittel nach Anspruch 5, gekennzeichnet durch seine Ausbildung als Glaskörpersubstitut.
7. Hilfsmittel nach Anspruch 5, gekennzeichnet durch seine Ausbildung als Netzhautentfaltungsmittel.
8. Hilfsmittel nach Anspruch 5, gekennzeichnet durch seine Ausbildung als Hilfsmittel bei der Laserkoagulation an der Netzhaut. 20
9. Hilfsmittel nach Anspruch 5, gekennzeichnet durch seine Ausbildung als Lösungsmittel für in der Augenheilkunde verwendbare Arzneimittel.
10. Hilfsmittel nach Anspruch 5, gekennzeichnet durch seine Ausbildung als Netzhautentfaltungsmittel, welches ein homogenes Gemisch aus wenigstens einem für die Netzhautentfaltung verwendbaren Perfluorcarbon und wenigstens einem fluorierten n-Alkan gemäß einem der Patentansprüche 1 bis 3 ist. 25
11. Hilfsmittel nach Anspruch 5, gekennzeichnet durch seine Ausbildung als postoperative Netzhauttamponade.
12. Hilfsmittel nach Anspruch 11, gekennzeichnet durch eine homogene Lösung wenigstens eines fluorierten n-Alkans gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 in Silikonöl. 30
13. Hilfsmittel nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß in dem wenigstens einen fluorierten n-Alkan gemäß einem der Patentansprüche 1 bis 3 wenigstens ein Perfluorcarbon gelöst ist.
14. Hilfsmittel nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß das fluorierte n-Alkan eine Verbindung mit der allgemeinen Formel $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ ist.
15. Hilfsmittel nach Anspruch 4, gekennzeichnet durch seine Ausbildung als Dermatikum. 35
16. Hilfsmittel nach Anspruch 15, gekennzeichnet durch seine Ausbildung als Gas transportierendes Dermatikum.
17. Hilfsmittel nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens ein fluoriertes n-Alkan gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 mit einem biokompatiblen Emulgator eine wäßrige Emulsion bildet.
18. Hilfsmittel nach Anspruch 4, gekennzeichnet durch seine Ausbildung als Intubations-Flüssigkeitsbeatmungsmittel. 40
19. Hilfsmittel nach Anspruch 18, gekennzeichnet durch wenigstens ein fluoriertes n-Alkan mit einer Verbindung der allgemeinen Formel $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$.
20. Hilfsmittel nach Anspruch 19, gekennzeichnet durch wenigstens eines der Alkane $C_6F_{13}-C_8H_{17}$, $C_4F_9-C_5H_{11}$ und $C_2F_5-C_8H_{17}$. 45
21. Schmiermittel, gekennzeichnet durch wenigstens ein fluoriertes n-Alkan gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3.
22. Schmiermittelzusatz, gekennzeichnet durch wenigstens ein fluoriertes n-Alkan gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3.
23. Verwendung eines fluorierten n-Alkans nach einem der Ansprüche 1 bis 3 für die Herstellung eines medizinischen Hilfsmittels. 50
24. Verwendung eines fluorierten n-Alkans nach einem der Ansprüche 1 bis 3 für die Herstellung eines Hilfsmittels für die Augenheilkunde.
25. Verwendung eines fluorierten n-Alkans nach einem der Ansprüche 1 bis 3 für die Herstellung eines Glaskörpersubstituts. 55
26. Verwendung eines fluorierten n-Alkans nach einem der Ansprüche 1 bis 3 für die Herstellung eines Netzhautentfaltungsmittels.
27. Verwendung eines fluorierten n-Alkans nach einem der Ansprüche 1 bis 3 für die Herstellung eines bei der Laserkoagulation an der Netzhaut eingesetzten Hilfsmittels.
28. Verwendung eines fluorierten n-Alkans nach einem der Ansprüche 1 bis 3 für die Herstellung eines Lösungsmittels für in der Augenheilkunde verwendbare Arzneimittel. 60
29. Verwendung eines fluorierten n-Alkans nach einem der Ansprüche 1 bis 3 für die Herstellung eines homogenen Gemisches aus wenigstens einem für die Netzhautentfaltung verwendbaren Perfluorcarbon und dem fluorierten n-Alkan.
30. Verwendung eines fluorierten n-Alkans nach einem der Ansprüche 1 bis 3 für die Herstellung einer postoperativen Netzhauttamponade. 65
31. Verwendung eines fluorierten n-Alkans nach einem der Ansprüche 1 bis 3 für die Herstellung einer homogenen Lösung des fluorierten n-Alkans in Silikonöl.

32. Verwendung eines fluorierten n-Alkans nach einem der Ansprüche 1 bis 3 für die Herstellung eines Dermatikums.

33. Verwendung eines fluorierten n-Alkans nach einem der Ansprüche 1 bis 3 für die Herstellung einer wäßrigen Emulsion aus dem fluorierten n-Alkan und einem biokompatiblen Emulgator.

5 34. Verwendung eines fluorierten n-Alkans nach einem der Ansprüche 1 bis 3 für die Herstellung eines Intubations-Flüssigkeitsbeatmungsmittels.

35. Verwendung eines fluorierten n-Alkans nach einem der Ansprüche 1 bis 3 für die Herstellung eines Schmiermittels.

10 36. Verwendung eines fluorierten n-Alkans nach einem der Ansprüche 1 bis 3 für die Herstellung eines Schmiermittelzusatzes.

37. Verfahren zur Herstellung eines fluorierten n-Alkans gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Perfluoralkyljodide mit Alkenen oder α,ω -Dienen nach HI-Eliminierung und abschließender Hydrierung umgesetzt werden.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65